

Mucoadhesive dispersible pharmaceutical preparation for active-agent dosing in veterinary and human medicine

Publication number: DE10107659

Publication date: 2002-09-05

Inventor: RADEMACHER TINA (DE); SEIBERTS FRANK (DE);
BRANDT PETRA (DE); KRUMME MARKUS (DE);
FALKENHAUSEN CHRISTIAN VON (DE)

Applicant: LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)

Classification:






- **international:** **A61K9/00**; A61K9/20; A61K9/70; **A61K9/00**; A61K9/20;
A61K9/70; (IPC1-7): A61K9/20

- **european:** A61K9/00M18B; A61K9/00M18D

Application number: DE20011007659 20010219

Priority number(s): DE20011007659 20010219

Also published as:

 WO02066016 (A3)
 WO02066016 (A2)
 EP1368004 (A3)
 EP1368004 (A2)
 US2004081699 (A1)

more >>

Report a data error here

Abstract of **DE10107659**

The invention relates to a mucoadhesive dispersible pharmaceutical preparation for active-agent dosing in veterinary or human medicine comprising at least one active agent, characterised in that the preparation comprises a mucoadhesive matrix, which may be dispersed in aqueous media, containing at least one matrix-forming polymer, in which at least one active agent is dissolved or dispersed. The preparation disperses or is broken down within a maximum of 15 minutes after introduction into an aqueous medium or a body fluid, or the preparation forms a gel within a maximum of 15 minutes after introduction in an aqueous medium or a body fluid and disperses or breaks down within a maximum of 30 minutes after said introduction.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 07 659 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
A 61 K 9/20

②1 Aktenzeichen: 101 07 659.2
②2 Anmeldetag: 19. 2. 2001
④3 Offenlegungstag: 5. 9. 2002

DE 101 07 659 A 1

⑦1 Anmelder:
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE

⑦4 Vertreter:
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

⑦2 Erfinder:
Rademacher, Tina, 53498 Bad Breisig, DE; Seiberts,
Frank, 56598 Rheinbrohl, DE; Brandt, Petra, 56579
Rengsdorf, DE; Krumme, Markus, Dr., 56567
Neuwied, DE; Falkenhausen, Christian von, Dr.,
53340 Meckenheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Mucoadhäsive zerfallsfähige Arzneizubereitung zur Wirkstoffverabreichung in der Veterinär- und Humanmedizin

⑤7 Die Erfindung betrifft eine mucoadhäsive Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoffen in der Veterinär- oder Humanmedizin, mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Zubereitung eine mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallsfähige Matrix aufweist, welche mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist, und dass die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zerfällt oder erodiert oder dass die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zunächst geliert und innerhalb von höchstens 30 min nach diesem Einbringen zerfällt oder erodiert.

DE 101 07 659 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft mucoadhäsive, in wässrigen Medien schnell zerfallende Arzneizubereitungen zur Verabreichung von Arzneimittelwirkstoffen in schleimhautführenden Körperhöhlen des tierischen oder menschlichen Organismus.

[0002] Die orale Verabreichung von Wirkstoffen in der Veterinärmedizin ist oft mit besonderen Problemen und Mühen verbunden, da das zu behandelnde Tier häufig die Aufnahme des Medikaments verweigert. So ist beispielsweise bei Hauskatzen eine medikamentöse Therapie mittels oraler Wirkstoffapplikation äußerst aufwendig und schwierig, da sich diese der Aufnahme von Tropfen oder Tabletten stark widersetzen. Selbst wenn die zu verabreichende Arzneiform beispielsweise in Form fester Partikel unter das Tierfutter gemischt wird, führt dies meist nicht zum Erfolg, da die Tiere beim Fressen selektiv die Aufnahme der Arzneistoffpartikel vermeiden und nur das arzneistofffreie Futter aufnehmen. Falls es dennoch zu einer oralen Aufnahme kommen sollte, wird der Arzneistoff meist sofort wieder ausgespuckt, da das Tier das Medikament als Fremdkörper wahrnimmt oder dieses aufgrund seines Geschmacks für giftig oder ungenießbar hält. Daher muß der Tierhalter die Darreichungsform direkt applizieren, d. h. diese tief in den Rachen des Tieres einbringen und das Tier gegebenenfalls durch Zuhalten der Schnauze am Ausspucken hindern. Bekanntermaßen ist insbesondere der Umgang mit Katzen diesbezüglich äußerst aufwendig und erfordert in der Regel das Tragen von Schutzhandschuhen. Daher bevorzugen viele Tierhalter die Medikation durch den Tierarzt, wodurch zusätzliche Kosten entstehen. Zudem stellt die beschriebene Art der Verabreichung auch eine relativ hohe Streßbelastung für das zu behandelnde Tier dar. Ferner ist auf Grund der erwähnten Umstände nur schwer zu sicherzustellen, daß das Tier tatsächlich die vorgesehene Wirkstoffdosis aufnimmt.

[0003] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, Darreichungsformen bereitzustellen, durch welche die oben genannten Probleme bei der Verabreichung von Medikamenten an Tiere, insbesondere bei der oralen Verabreichung, vermieden oder zumindest vermindert werden.

[0004] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch mucoadhäsive Arzneizubereitungen nach den Ansprüchen 1 und 2 und die in den Unteransprüchen beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen.

[0005] Die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallsfähige Matrix aufweisen, die aus mindestens einem matrixbildenden Polymer gebildet ist und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist optional kann diese Matrix auch einen oder mehrere Hilfsstoffe enthalten. Ein wesentliches Merkmal der erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen ist ferner, daß diese nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten schnell zerfallen, d. h. innerhalb von maximal 15 min nach dem Einbringen.

[0006] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß die Zubereitung innerhalb von maximal 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zunächst geliert und innerhalb von maximal 30 min nach diesem Einbringen zerfällt oder erodiert.

[0007] Mucoadhäsive Darreichungsformen sind bereits mehrfach beschrieben worden, allerdings handelt es sich dabei nicht um schnell zerfallende Arzneiformen. Das US-Patent 5,750,136 beschreibt eine mucoadhäsive Darreichungsform, die an der Mucosa haftet und eine andauernde, verzögerte Wirkstoffabgabe ermöglicht. Ferner wird in

US 5,908,637 eine mucoadhäsive Darreichungsform beschrieben, die zur Abgabe von Heparin geeignet ist und eine verlängerte Abgabe des Wirkstoffs an die Schleimhaut ermöglicht. Im US-Patent 5,942,243 wird eine mucoadhäsive Darreichungsform zur Wirkstoffverabreichung an Tiere offenbart, welche eine anhaltende, verzögerte Wirkstoffabgabe bewirkt.

[0008] Des weiteren wird auf US 4,948,580 hingewiesen, wo eine bioadhäsive Rezeptur beschrieben wird, die als orales Freisetzungsmittel für sterioide, antibakterielle und antifungizide Wirkstoffe verwendet werden kann und aus einer gefriergetrockneten Polymermischung hergestellt ist. Schließlich ist aus US 5,225,196 eine bioadhäsive Rezeptur zur kontrollierten Wirkstoffabgabe bekannt, welche ein wasserquellendes Polymer enthält, das allerdings quervernetzt und wasserunlöslich ist. Keine der genannten mucoadhäsiven Arzneiformen besitzt die Eigenschaft, in wässrigen Medien schnell (d. h. innerhalb von 15 min) zu zerfallen.

[0009] Der wesentliche Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen besteht darin, daß die mucoadhäsive, schnell zerfallende Arzneiform nur kurzzeitig mit der Zielschleimhaut des zu therapierenden Tieres in Kontakt kommen muß, um ein Festhaften der Arzneiform an der Schleimhautoberfläche bewirken. Dies hat zur Folge, daß die Arzneiform durch das Tier nicht mehr ausgespuckt oder abgeschüttelt werden kann. Erreicht wird dies im wesentlichen durch die mucoadhäsive Formulierung der Arzneizubereitung. Sobald die Arzneizubereitung Feuchtigkeit aufnimmt, wie es durch Berührung mit Schleimhäuten zu erwarten ist, setzt die klebende Wirkung der mucoadhäsiven Formulierung ein. Selbst wenn das behandelte Tier versucht, durch Kauen oder Lecken die Arzneiform zu beseitigen, wird dadurch die Haftung des Systems zusätzlich unterstützt.

[0010] Auf diese Weise wird eine einfache und sichere Wirkstoff-Applikation ermöglicht, und es wird insbesondere die Aufnahme der vorgesehenen Wirkstoffdosis sichergestellt, da aufgrund der Schleimhaut-Haftung ein Ausstoßen oder Ausspucken der Darreichungsform nicht mehr möglich ist.

[0011] Als Zielschleimhaut kommen in erster Linie die Mundschleimhaut sowie die Schleimhäute des Rachens und der Nase in Betracht. Dies schließt nicht aus, daß die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen auch auf anderen Schleimhäuten des menschlichen oder tierischen Körpers, wie z. B. intestinale oder vaginale Schleimhäute, appliziert werden können.

[0012] Grundsätzlich eignen sich die erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Arzneizubereitungen zur Wirkstoffabgabe in allen schleimhautführenden Körperhöhlen, beispielsweise auch zur Anwendung im Uterus.

[0013] Nach der Applikation auf eine Schleimhautoberfläche und dem Festhaften der Arzneiform auf dieser beginnt die Arzneiform unter der Einwirkung von Feuchtigkeit oder des umgebenden wässrigen Mediums, z. B. Körperflüssigkeiten, zu zerfallen. Gleichzeitig wird dabei der in der Arzneiform enthaltene Wirkstoff freigesetzt und kann nun entweder direkt über die betreffende Schleimhaut, z. B. die Mundschleimhaut, resorbiert werden, oder durch die umgebende Körperflüssigkeiten (z. B. Speichel) weitertransportiert und an einem anderen Ort resorbiert werden. Beispielsweise können die von einer auf der Mundschleimhaut haftenden Wirkstoffzubereitung freigesetzten Wirkstoffe im Speichel gelöst oder dispergiert werden. Anschließend gelangt diese Speichel-Wirkstoff-Lösung in den Magen-Darm-Trakt, wo der/die Wirkstoff(e) resorbiert wird/werden. Vorzugsweise handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen um orale Darreichungsformen.

[0014] Der Zerfallsvorgang ist innerhalb von 15 min im wesentlichen beendet, sofern die auf der Schleimhaut haftende Arzneiform während dieser Zeit von einem wässrigen Medium, z. B. einer Körperflüssigkeit, umgeben war. Gemäß bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung sind die Arzneiformen so gestaltet, daß sie innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfallen.

[0015] Die angegebenen Zerfallszeiten beruhen auf der Zerfallszeitenmessung nach Pharm. Eur. 2.9.1 "Zerfallszeiten von Tabletten und Kapseln."

[0016] Die angegebenen Zerfallszeiten können durch die Verwendung von matrixbildenden Polymeren, welche unterschiedliche Zerfalls- bzw. Löslichkeitscharakteristiken haben, in den genannten Bereichen eingestellt werden. Beispielsweise zerfällt ein "Wafer" auf der Basis von Polyvinylalkohol erheblich schneller als ein HPMC-Wafer. Durch Mischen entsprechender Polymerbestandteile läßt sich also die Zerfallszeit justieren. Darüber hinaus sind Sprengmittel bekannt, welche Wasser in die Matrix "ziehen" und diese von innen her aufsprengen. Folglich können auch solche Sprengmittel zwecks Einstellung der Zerfallszeit zugesetzt werden.

[0017] Die erfindungsgemäßen, schnell zerfallenden mucoadhäsiven Arzneizubereitungen stellen vorzugsweise flächenhafte Gebilde dar, die im folgenden als "Wafer" bezeichnet werden. Weiterhin ist es auch möglich, diese Zubereitungen in Form von Pellets, Kapseln, oder Tabletten herzustellen.

[0018] Die genannten Wafer sind vergleichsweise dichte Gebilde und weisen bevorzugt eine Dichte zwischen $0,3 \text{ g/cm}^3$ und $1,7 \text{ g/cm}^3$ auf, besonders bevorzugt zwischen $0,5 \text{ g/cm}^3$ und $1,5 \text{ g/cm}^3$, und am meisten bevorzugt zwischen $0,7 \text{ g/cm}^3$ und $1,3 \text{ g/cm}^3$.

[0019] Die Gesamtdicke der erfindungsgemäßen Zubereitungen, insbesondere der Wafer, beträgt vorzugsweise 5 µm bis 10 mm, bevorzugt 30 µm bis 2 mm und besonders bevorzugt 0,1 mm bis 1 mm. Die Wafer können vorteilhaft runde, ovale, ellipsenförmige, drei-, vier- oder vieleckige Formen aufweisen, sie können aber auch eine beliebig gerundete Form haben.

[0020] Die Oberfläche der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist üblicherweise glatt; jedoch kann es vorteilhaft sein, die Oberfläche mit Erhebungen und Vertiefungen zu versehen, z. B. in Gestalt von Noppen oder Rillen.

[0021] Die Erfindung schließt auch Zubereitungen der genannten Art mit ein, die in Form dünner, fester Schäume vorliegen. Wafer in Form dünner Schäume sind vorteilhaft, da sie auf Grund ihrer großen spezifischen Oberfläche schnell anhaften, andererseits aber auch schnell zerfallen. Die Dichte dieser verfestigten Schäume liegt vorzugsweise zwischen $0,01 \text{ g/cm}^3$ und $0,8 \text{ g/cm}^3$, besonders bevorzugt zwischen $0,08 \text{ g/cm}^3$ und $0,4 \text{ g/cm}^3$, und am meisten bevorzugt zwischen $0,1 \text{ g/cm}^3$ und $0,3 \text{ g/cm}^3$. Bei der Berechnung der Dichte wird das durch den Gesamtkörper des Schaums ausgefüllte oder umhüllte Volumen zugrunde gelegt.

[0022] Die genannten Schäume können durch Einleiten und Dispergieren von Gasen mit Hilfe spezieller Schaumaufschlag-Vorrichtungen erzeugt werden, oder durch das Lösen von Gas unter Druck und anschließende Entspannung der Lösung.

[0023] Die mucoadhäsive, zerfallsfähige Matrix der erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen weist mindestens ein matrixbildendes Polymer auf. Das oder die matrixbildende(n) Polymer(e) stellt/stellen einen wesentlichen Bestandteil der Matrix dar; der Polymer-Anteil beträgt mindestens 3 Gew.-% und höchstens 98 Gew.-%, vorzugsweise 7 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%, jeweils

bezogen auf die gesamte Zubereitung. Die mucoadhäsiven Eigenschaften sowie die Zerfalls-Eigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der matrixbildenden Polymers/Polymere, sowie die relativen Anteile dieser Polymere in der Zubereitung bestimmt.

[0024] Als matrixbildende Polymere, welche Bestandteile einer erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Formulierung sein können, kommen – ohne andere geeignete Rohstoffe auszuschließen – vorzugsweise folgende Polymere in Betracht:

Polyvinylalkohol (z. B. Mowiol®); Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walocel), Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose; Stärke und Stärkederivate; Gelatine (verschiedene Typen); Polyvinylpyrrolidon; Gummi arabicum; Pullulan; Acrylate.

[0025] Neben den matrixbildenden Polymeren können der Matrix wahlweise Hilfsstoffe zugesetzt werden. Hierfür kommen Füllstoffe (z. B. SiO_2); Farbstoffe (z. B. Chinolingelb oder TiO_2); Sprengmittel, insbesondere Sprengmittel, die Wasser in die Matrix hineinziehen und die Matrix von innen her sprengen (z. B. Aerosil); Emulgatoren (z. B. polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester wie TWEEN® oder polyethoxylierte Fettalkohole wie BRJ®); Weichmacher (z. B. Polyethylenglykol, Glycerin); Süßstoffe (z. B. Aspartam, Saccharin); Konservierungsmittel (z. B. Sorbinsäure und deren Salze) und Aromastoffe in Betracht.

[0026] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen mindestens einen Aromastoff und/oder mindestens einen Süßstoff und/oder mindestens einen Weichmacher.

[0027] Der Zusatz von Aromastoffen ist vorteilhaft, weil dadurch die Akzeptanz der Arzneizubereitung bei einer direkten oralen Aufnahme durch das zu behandelnde Tier verbessert wird. Ein durch den Arzneimittelwirkstoff verursachter unangenehmer Geruch oder Geschmack kann durch Beimischung eines geeigneten Geschmacks- oder Aromastoffes überlagert werden. Bei der Auswahl solcher Stoffe werden vorzugsweise die bekannten Vorlieben der zu behandelnden Tiere berücksichtigt. Beispielsweise ist bekannt, daß Käse-, Sahne- und Baldrian-Aromen besonders vorteilhaft in Arzneizubereitungen eingesetzt werden können, die für die Verabreichung an Katzen bestimmt sind. Darüber hinaus können auch Fleisch-, Wurst- und Fisch-Aromen vorteilhaft eingesetzt werden, um die Bereitschaft eines Tieres zur oralen Aufnahme einer Arzneizubereitung zu erhöhen. Für bestimmte Tiergruppen sind dagegen Frucht- oder Kräuter-Aromen, wie Bananen-, Erdbeer-, Minze-, Kakao-, Nuss- oder Kaffee-Aromen; ebenso können Mischungen verschiedener Aromen eingesetzt werden.

[0028] Die mucoadhäsive Matrix enthält ferner einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe; hierbei handelt es sich vorzugsweise um Wirkstoffe, die in der Veterinärmedizin zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden. Darüber hinaus kann es sich aber auch um Wirkstoffe handeln, die bei der medikamentösen Therapie in der Humanmedizin verwendet werden. Der Wirkstoff-Gehalt beträgt mindestens 0,1 Gew.-%, höchstens aber 50 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung.

[0029] Nachfolgend werden die im veterinärmedizinischen Bereich eingesetzten Wirkstoffe aufgeführt, welche in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthalten sein können und mittels dieser verabreicht werden können; die Aufzählung ist nicht abschließend.

[0030] Die in der Veterinärmedizin verwendeten pharmazeutischen Wirkstoffe lassen sich in Gruppen gemäß ATCvet (Anatomical Therapeutic Chemical classification

system for veterinary medicinal products); es handelt sich dabei um ein gebräuchliches Klassifizierungssystem. Mit Hilfe des ATCvet-Codes lassen sich Tierarzneimittel in therapeutische Kategorien einteilen. Damit wird das Auffinden von Tierarzneimitteln für bestimmte Indikationen und Anwendungsweisen wesentlich erleichtert. Die Liste umfaßt folgende Gruppen und Einzelstoffe:

QA – Gastroenterologica und Betain, Pepsin, Citronensäure, Calciumcarbonat, Magnesiumsubcarbonat, Natriumchlorid, Natriumphosphat, Prifiniumbromid, Wismutsubcarbonat, Enterococcus (Streptococcus) faecium, Hefe, Methionin, Magnesiumperoxid, Pectin, Tannin, Neomycin, Biotin, Wismutsubnitrat, Papaverin, Sulfaguanidin, Calciumphosphat, Cholecalciferol, Eisengluconat, Nicotinamid, Pyridoxinhydrochlorid, Retinol, Riboflavin, Thiamin, Metronidazol, Spiramycin;

QB – Blut und Blutbildende Organe;

QC – Cardiovasculäres System; Enalapril, Furosemid, Etilerfrin, Propentofyllin, Benazepril, Ramipril, Nicergolin, Pimobendan;

QD – Dermatologica; alpha-Tocopherol, Chlorphenaminmalein, Cholecalciferol, Inositol, Lecithin, Linolensäure, Mepyramin, Prednisolon, Retinol, Biotin, Griseofulvin, Cefalexin,;

QG – Gynäkologica einschließlich Geschlechtshormone; Chlorophyll, Metamizol, Nitrofurantoin, Pyridoxinhydrochlorid, Ephedrin, Chlormadinon, Metergolin, Tetrazyklin, Estriol, Megestrol, Medroxyprogesteron;

QH – Hormonales System (ohne Geschlechtshormone); Methionin, Nicotinamid, Pyridoxinhydrochlorid, Flumetason, Prednisolon, Hydroxyzin;

QJ – Antiinfektiva; Ampicillin, Amoxicillin, Clavulansäure, Cefadroxil, Cefalexin, Clindamycin, Difloxacin, Doxycyclin, Enrofloxacin, Lincomycin, Marbofloxacin, Sulfadimidin, Sulfadimethoxin, Trimethoprim, Metronidazol, Spiramycin;

QM – Muskel- und Skelettsystem; Phenylbutazon, Meloxicam, Cyanocobalamin, Dexamethason, Carprofen, Flunixin, Phenylbutazon, Pyridoxinhydrochlorid, Prednisolon, Suxibuzon, Aluminiummagnesiumsilikat, Nifluminsäure, Thiamine;

QN – Nervensystem; Acepromazin, Clomipramin, Physostigmin, Ketamin, Selegilin, Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Phenylbutazon, Detomedine);

QP – Antiparasitika; Epsiprantel, Nitroscanat, Piperazin, Pyrantel, Oxantel, Fenbendazol, Praziquantel, Nitenpyram, Praziquantel, Febantel, Flubendazol, Milbemycinoxim, Mebendazol, Lufenuron, Carnidazol, Niclosamid, Tetramisol;

QR – Respirationssystem; Chlorphenaminmalein, Dextromethorphan, Ephedrin, Guaifenesin, Theophyllin;

QS – Sinnesorgane; Betamethason, Neomycin, Dexamethason, Gentamycin;

QV – Varia; Mitotan.

[0031] Die erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Zubereitungen können vorteilhaft zur Verabreichung von Wirkstoffen an Haus- oder Nutztiere oder andere Tiere, sowie an den Menschen, verwendet werden, insbesondere zur oralen Verabreichung von Medikamenten.

[0032] Die Applikation von Wirkstoffen mittels der erfindungsgemäßen Zubereitungen kann besonders vorteilhaft bei mittelgroßen Haustieren wie Katze, Hund oder Kaninchen, bei kleinen Tieren wie Hamster oder Maus als auch bei großen Tieren wie Großkatzen (Löwe, Tiger) oder auch Nutztieren (Rind, Schaf, Pferd) eingesetzt werden. Die Darreichungsform kann dabei direkt in das Tiermaul appliziert werden, sie kann aber auch mit Hilfe eines Applikators verabreicht werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen Zubereitungen unter das Futter gegeben werden, wobei

Trockenfutter zu bevorzugen ist (was aber feuchtigkeitshaltige Futter nicht ausschließt).

[0033] Die Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Zubereitungen wird an Hand der nachfolgenden Rezepturen beispielhaft erläutert:

Beispiel 1

Walocel ⁽¹⁾ CRT 30	61,20 Gew.-%
Metolose ⁽²⁾ 60SH-50	8,46 Gew.-%
Wasser ⁽⁴⁾	
Chlorphenamin*	10,00 Gew.-%
Propandiol	5,40 Gew.-%
Mowiol ⁽³⁾ 15-79	12,24 Gew.-%
Aroma	2,70 Gew.-%

Beispiel 2

Walocel ⁽¹⁾ CRT 30	82,5 Gew.-%
Chlorphenamin*	10,0 Gew.-%
Propandiol	4,5 Gew.-%
Wasser ⁽⁴⁾	
Aspartam	3,0 Gew.-%

*Wirkstoff

⁽¹⁾Natrium-Carbosymethylcellulose

⁽²⁾Handelsname für Hydroxymethylpropylcellulose (HPMC)

⁽³⁾Fa. Hoechst/Aventis AG.

⁽⁴⁾Der Wasser-Anteil beträgt bei der Herstellung zwischen 80 und 90%, bezogen auf den Trocken-Anteil.

35 Wafer-Herstellung nach den Rezepturen der Beispiele 1 und 2

Beispiel 1

[0034] Der angegebene Anteil Polyvinylalkohol wird bei 90°C in Wasser gelöst. Anschließend wird die Lösung wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und Propandiol hinzugegeben. Anschließend folgt die Zugabe des Wirkstoffs. Danach werden Walocel CRT 30 und Metolose 60SH-50 portionsweise unter Rühren zugegeben. Zum Schluß wird der Aromastoff (z. B. Sahne-Aroma) eingearbeitet. Die Lösung ist fertig, wenn alle Bestandteile gelöst sind. Die Lösung wird auf eine Folie gegossen und getrocknet; anschließend wird die Folie durch Längs- und Querschneiden vereinzelt, so daß einzelne Wafer erhalten werden.

Beispiel 2

[0035] Walocel CRT 30 wird in kaltem Wasser gelöst, anschließend werden Propandiol und Aspartam zugegeben. Schließlich erfolgt die Zugabe des Wirkstoffs. Die Lösung ist fertig, wenn alle Bestandteile gelöst sind. Die Lösung wird auf eine Folie gegossen und getrocknet; anschließend wird die Folie durch Längs- und Querschneiden vereinzelt, so daß einzelne Wafer erhalten werden.

Patentansprüche

1. Mucoadhäsive Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoffen in der Veterinär- oder Humanmedizin, mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zubereitung eine mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallsfähige

Matrix aufweist, welche mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist, und daß die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zerfällt oder erodiert.

2. Mucoadhäsive Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoffen in der Veterinär- oder Humanmedizin, mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallsfähige Matrix aufweist, welche mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist, und daß die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zunächst geliert und innerhalb von höchstens 30 min nach diesem Einbringen zerfällt oder erodiert.

3. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie flächenförmig ist, wobei die Dichte dieser flächenförmigen Zubereitung vorzugsweise zwischen $0,3 \text{ g/cm}^3$ und $1,7 \text{ g/cm}^3$, besonders bevorzugt zwischen $0,5 \text{ g/cm}^3$ und $1,15 \text{ g/cm}^3$, und am meisten bevorzugt zwischen $0,7 \text{ g/cm}^3$ und $1,3 \text{ g/cm}^3$ liegt.

4. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Gesamtdicke 5 µm bis 10 mm, bevorzugt 30 µm bis 2 mm und besonders bevorzugt 0,1 mm bis 1 mm beträgt.

5. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines Pellets, einer Kapsel oder einer Tablette vorliegt.

6. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfällt.

7. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Hilfsstoff enthält, wobei der/die Hilfsstoffe aus der Füllstoffe, Farbstoffe, Sprengmittel, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel und Aromastoffe umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind.

8. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Aromastoff und/oder mindestens einen Süßstoff und/oder mindestens einen Weichmacher enthält.

9. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine runde oder ellipsenförmige oder ovale Form, oder eine drei-, vier- oder vieleckige Form, oder eine unregelmäßig gerundete Form aufweist.

10. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als fester Schaum vorliegt, wobei die Dichte dieses verfestigten Schaumes vorzugsweise zwischen $0,01 \text{ g/cm}^3$ und $0,8 \text{ g/cm}^3$, besonders bevorzugt zwischen $0,08 \text{ g/cm}^3$ und $0,4 \text{ g/cm}^3$, und am meisten bevorzugt zwischen $0,1 \text{ g/cm}^3$ und $0,3 \text{ g/cm}^3$ liegt.

11. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das/die matrixbildende(n) Polymer(e) aus der Polyvinylalkohol, Cellulosederivate, Stärke und Stärkederivate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Gummi arabicum, Pululan und Acrylate umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind, wobei die Gruppe der Cellulosederivate bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropyl-

cellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose umfaßt.

12. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem/den Wirkstoff(en) um Wirkstoff(e) handelt, der/die in der veterinärmedizinischen oder humanmedizinischen medikamentösen Therapie verwendet wird/werden, wobei der/die Wirkstoff(e) vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, welche Gastroenterologika, kardiovaskuläre Wirkstoffe, Dermatologika, Gynäkologika, Sexualhormone, Hormone, das hormonale System beeinflussende Wirkstoffe, Antiinfektiva, auf das Muskel- und Skelettsystem wirkende Stoffe, auf das Nervensystem wirkende Stoffe, Antiparasitika, auf das Respirationssystem wirkende Stoffe, sowie auf die Sinnesorgane wirkende Stoffe umfaßt.

13. Verwendung einer mucoadhäsiven Zubereitung nach einer der Ansprüche 1 bis 12 zur Verabreichung von Wirkstoff(en) an ein Haus- oder Nutztier oder ein anderes Tier, insbesondere an Katze, Hund oder ein Nagetier.

14. Verwendung einer mucoadhäsiven Zubereitung nach einer der Ansprüche 1 bis 12 zur Verabreichung von Wirkstoff(en) an eine Schleimhaut eines menschlichen oder tierischen Organismus, vorzugsweise zur oralen Verabreichung.

15. Verfahren zum Verabreichen von pharmazeutischen Wirkstoff(en) an einen tierischen Organismus durch Applizieren einer wirkstoffhaltigen, mucoadhäsiven, in wässrigen Medien zerfallsfähigen Arzneimittelzubereitung auf eine Schleimhautoberfläche dieses Organismus, wobei die Zubereitung auf dieser Oberfläche haftet und unter der Einwirkung der umgebenden wässrigen Körperflüssigkeiten innerhalb von 15 min nach der Applikation zerfällt.

- Leerseite -